

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**Государственное образовательное учреждение дополнительного профессионального обучения
РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ**

**БИФИЛИЗ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ
БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ**

Методические рекомендации

Москва – 2005 г.

АННОТАЦИЯ

Настоящие методические рекомендации содержат общие сведения о комплексном препарате Бифилиз, содержащем лизоцим и бифидобактерии, и рекомендации к его применению в сопроводительном лечении больных острым лейкозом. Изложены основные данные по механизмам действия Бифилиза и его сочетаний с натрия нуклеинатом, обоснованы подходы к их применению для биокоррекции микробиоценоза и функции ряда систем обеспечения гомеостаза и иммунобиологической реактивности, снижения побочного действия полихимиотерапии и антибиотиков. Приведены данные по клинической эффективности Бифилиза у детей и взрослых при остром миелобластном и лимфобластном лейкозе. Рекомендации разработаны при поддержке Комитета здравоохранения г. Москвы (договор № 13зд/00 от 22.02.2000 г.)

Методические рекомендации предназначены для специалистов в области онкогематологии, педиатрии и врачей широкого профиля.

Учреждения-разработчики:

Российская медицинская академия последиplomного образования МЗ РФ
123995, Москва, ул. Баррикадная, д.2/1; E-mail: RMAPO_ivc@mtu-net.ru
НИИ детской онкологии ОНЦ РАМН им. академика Н.Н.Блохина
115478, Москва, Каширское шоссе, д.24.

Авторы-составители:

Засл. деятель науки РФ, профессор Щербакова Э.Г.; Засл. работник высшей школы РФ, профессор Яровая Г.А.; профессор Андреева Н.Е.; профессор Маякова С.А.; д.м.н. Гаврилова И.Е.; д.м.н. Попа А.В.; к.м.н. Растунова Г.А.; к.б.н. Нешкова Е.А.; к.б.н. Блохина Т.Б.; к.м.н. Архинова Н.А.; Зубалева Е.И.

ВВЕДЕНИЕ

Успехи в лечении острого лейкоза относятся к достижениям современной онкологии и связаны с разработкой и применением жестких программ полихимиотерапии (ПХТ), направленных на редуцирование или уничтожение популяции опухолевых клеток в костном мозге. ПХТ всегда сопровождается глубокой миело- и иммунодепрессией, которая продолжается от нескольких дней до 4-6 недель и обуславливает развитие таких грозных осложнений, как оппортунистическая инфекция и геморрагический синдром [2]. Геморрагический синдром является одним из 5 основных синдромов клинической симптоматики развернутого периода острого лейкоза и наблюдается в 50-60% случаев у больных острым лейкозом; у 10% больных начало заболевания проявляется выраженными геморрагическими явлениями. Кортикостероидная составляющая ПХТ нередко приводит к развитию кишечного синдрома, при этом достаточно часто, особенно при остром лимфоидном лейкозе, наблюдается пептическая язва желудка и гиперацидное состояние. К наиболее опасным осложнениям у больных острым лейкозом относится некротический энтероколит, обычно поражающий подвздошную и слепую кишку, а также некротизирующая энтеропатия, которую также считают следствием цитостатической терапии и лейкозной инфильтрации стенки кишечника. Эти морфофункциональные изменения неизбежно сопровождаются нарушениями колонизационной резистентности и барьерной функции слизистой оболочки кишечника.

Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника у больных острыми лейкозами, как правило, осложняет течение основного заболевания и относится к важнейшим патогенетически значимым факторам развития эндогенной оппортунистической инфекции, которая на фоне индуцированного цитостатиками миелотоксического агранулоцитоза может привести к летальному исходу.

Рациональный подход к лечению и профилактике дисбактериоза предусматривает комплекс мер эффективного воздействия на основные звенья патогенеза этого сложного симптомокомплекса с учетом особенностей основного заболевания. Эти принципы положены в основу Отрасле-

вою стандарта «Протокол ведения больных дисбактериозом кишечника» (Приказ МЗ РФ №231 от 9 июня 2003 г.). У больных острыми лейкозами при проведении ПХТ эти меры должны обеспечивать: улучшение морфофункционального состояния слизистой оболочки ЖКТ, восстановление ее барьерной и других защитных функций; коррекцию микробиоценоза кишечника путем элиминации условнопатогенных микроорганизмов (УПМ), стимуляции естественных факторов колонизационной резистентности и возмещения дефицита основных представителей нормальной микрофлоры; коррекцию иммунного статуса и гомеостаза; повышение резистентности к продолжающим действовать дисбиотическим агентам.

В патогенезе многих патологических состояний, связанных с антигенной перегрузкой организма, включая онкологические заболевания и их осложнения, важное место отводят истощению эндогенного лизоцима [1].

Лизоцим является одним из древнейших факторов неспецифической защиты живых организмов и находится в тесной функциональной связи с иммунной, кроветворной, пищеварительной и многими другими системами организма человека. Лизоцим обладает чрезвычайно широким спектром общебиологического действия и ценнейшими для клиники свойствами – антибактериальными, ферментными, антианемическими, противовоспалительными, гипосенсибилизирующими, антиоксидантными, бифидогенными и др., стимулирует репаративные процессы, противоифекционную и антитоксическую резистентность организма. Его относят к дополнительным факторам противоопухолевого иммунитета. Иммуномодулирующее действие лизоцима направлено на снижение антигенной нагрузки на организм, “очищение” внутренней среды от повреждающих компонентов иммунного ответа – продуктов дезинтеграции иммунных комплексов, инактивации изоантигенов мукополисахаридной природы. Реализация этих функций осуществляется благодаря активизирующему влиянию лизоцима на макрофаги и лимфоциты с индукцией выработки ими высокоактивных клеточных медиаторов (интерферон, интерлейкины, фактор некроза опухоли и др.), участию в регуляции плазменного протеолиза, взаимоотношений макроорганизма и его микробиоценоза, многих других систем макроорганизма. Лизоцим ЖКТ является одним из ведущих факторов местной защиты слизистой оболочки пищеварительного тракта, ответственным за формирование колонизационной резистентности. Резкое снижение уровня эндогенного лизоцима свидетельствует о серьезных дефектах в системах регуляции гомеостаза, нарушениях динамического равновесия организма с окружающей средой [1].

Создание лизоцимсодержащих систем, включающих естественные факторы защиты ЖКТ, подобные функционирующим в здоровом ор-

ганизме, открыло новые возможности реализации комплексного подхода к рациональной коррекции микробиоценоза кишечника и иммунологической реактивности организма, особенно у иммунокомпроментированных больных. Ведущими компонентами таких экзогенных биосистем являются лизоцим, бифидо- и/или лактобактерии, восполняющие дефицит аналогичных эндогенных защитных факторов и берущих на себя их нарушенные функции.

Бифилиз (ВИГЭЛ), разработанный в ПНИЛ медицинской цитологии РМА ПО совместно с ООО фирмой «Фермент» (Патент РФ №2071339), является первым комплексным лизоцим- и бифидосодержащим биопрепаратом этой группы.

ОПИСАНИЕ МЕТОДА

Формула метода: Предлагается использование комбинированного пробиотика Бифилиза в сопроводительном лечении при программной ПХТ больных острыми лейкозами для профилактики и лечения дисбиотических, инфекционно-воспалительных, деструктивных осложнений и улучшения переносимости цитостатической терапии.

Бифилиз сухой имеет вид пористой или кристаллической массы разных оттенков бежевого или беловато-серого цвета со специфическим запахом и вкусом. При растворении в воде или физиологическом растворе хлорида натрия из расчета 1 мл на 1 дозу препарата после 3-5 мин. перемешивания образует непрозрачную гомогенную взвесь с pH $5,5 \pm 0,5$.

Форма выпуска – лиофилизированная биомасса в стеклянных герметизированных флаконах по 5 доз с содержанием в одной дозе 10 мг лизоцима и 10^{7-8} КОЕ живых бифидобактерий.

Показания к применению:

Бифилиз рекомендуется к применению в сопроводительном лечении при программной ПХТ острых лейкозов у детей и взрослых:

- для профилактики и лечения дисбактериоза в периоде ремиссии при проведении ПХТ и антибактериальной терапии;
- для предупреждения кишечного синдрома и деструктивных поражений кишечника;
- для коррекции некоторых систем регуляции плазменного протеолиза;

- для повышения эффективности профилактики и лечения инфекционно-воспалительных осложнений, снижения побочного действия антибиотиков;
- для улучшения переносимости цитостатической терапии.

Противопоказания к применению Бифилиза не выявлены.

Рекомендуется применять с осторожностью у лиц, сенсibilизированных к белку куриного яйца. При непереносимости лизоцима, а также у больных с аллергическими состояниями Бифилиз применяют на фоне десенсибилизирующих средств под наблюдением врача.

МАТЕРИАЛЬНО-ТЕХНИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ

Бифилиз сухой (ВИГЭЛ) (ФСП 42-0110-0272-00, Рег.№000673/01-2001) изготовлен на основе существующих фармакопейных препаратов – бифидумбактерина и лизоцима. Промышленный выпуск препарата осуществляет ООО фирма «ФЕРМЕНТ», г. Москва.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ

Бифилиз применяют перорально, за 20-30 мин до еды. Детям раннего возраста можно давать препарат перед едой или смешивая его с первыми порциями пищи.

Препарат растворяют перед употреблением в дистиллированной или свежeproкипяченной воде комнатной температуры, оставляют набухать на 2-3 мин., и после взбалтывания препарат готов к употреблению.

Нельзя растворять в горячей воде и хранить в растворенном виде!

С лечебной целью Бифилиз рекомендуется применять у больных лейкозом детей и взрослых по 5 доз 2-3 раза в сутки. Курс лечения составляет 3-4 недели, в зависимости от выраженности дисбиотических нарушений и состояния больного.

Обычно препарат применяют в периоде ремиссии, на любом из этапов ПХТ и после ее окончания. Накоплен положительный опыт применения Бифилиза в лечении детей и взрослых с острым миелобластным лейкозом перед началом и в период проведения курса интенсификации, при подготовке к трансплантации костного мозга, а также при остром лимфобластном лейкозе у детей со стандартным и средним риском - при

ПХТ по программе ALL IC-BFM 2002 протокол I/II и mM).

Бифилиз целесообразно назначать больным лейкозами при каждом повторном курсе программной ПХТ.

При выписке больного следует рекомендовать применение Бифилиза в течение 1 месяца. Возможны повторные 2-3-недельные профилактические курсы применения Бифилиза с интервалом 2-3 месяца.

Бифилиз хорошо сочетается с большинством лекарственных средств – витаминами, микроэлементами, пребиотиками, а также с пробиотиками, содержащими лактобациллы – лактобактерином, биобактоном, ацилактом, ациполлом, «БАЛБ-Наринэ» и др. [3, 9]

При диарейном и интоксикационном синдроме Бифилиз можно применять параллельно с энтеросорбентами (смекта, лактофилтрум, энтеросгель и др.)

Возможно усиление иммунокорригирующего и антианемического действия Бифилиза путем его сочетания с препаратами интерферона (ви-ферон, кипферон и др.) и натрия нуклеинатом, применяемыми в онкологической практике.

Натрия нуклеинат – натриевая соль низкомолекулярной РНК пекарских дрожжей, применяется в отечественной медицинской практике 1961 г. Он обладает способностью восстанавливать морфофункциональное состояние иммунокомпетентных и фагоцитирующих клеток, быстро повышает способность организма к нейтрализации токсинов (тахифилаксия), улучшает клеточный метаболизм и процессы регенерации, стимулировать лейкопоэз. В связи с этим препарат успешно применяют в качестве физиологического иммуномодулятора при многих патологических состояниях, например, при лейкопении и агранулоцитозе, пневмониях, колитах различной этиологии, язвенных процессах желудка, 12-перстной и толстой кишки, трофических язвах и др. Имеется положительный опыт применения натрия нуклеината при химиотерапии злокачественных новообразований для поддержания достаточно высокого уровня кроветворения, замедления развития вторичных иммунодефицитных состояний [6, 7].

У больных со склонностью к запорам, при выраженном интоксикационном синдроме эффективно сочетание Бифилиза с пребиотиком лактулозой (лактусан, дюфалак) - получаемым из лактозы олигосахаридом, который служит субстратом для индигенных лакто- и бифидобактерий, стимулирует моторику кишечника, способствует детоксикации.

Бифилиз сохраняет активность на фоне антибактериальной терапии,

повышая эффективность антибиотиков и предотвращая развитие их дисбиотического и общетоксического побочного действия [4, 9]. В случае необходимости Бифилиз можно применять на фоне антимикотической терапии, что позволяет снизить риск ее побочного действия, обусловленного интоксикацией и аллергизацией продуктами распада грибов.

Механизмы действия бифилиза

Бифилиз сухой (ВИГЭЛ) является биопрепаратом с пробиотическими и иммуномодулирующими свойствами, который обеспечивает комплексное корригирующее воздействие на микроэкологию кишечника и иммунобиологическую реактивность организма благодаря наличию сбалансированного сочетания лизоцима и бифидобактерий. В этом сочетании лизоцим стимулирует репаративные и метаболические процессы в слизистой оболочке ЖКТ, реализует свои иммунокорригирующие, противовоспалительные, гипосенсибилизирующие свойства, улучшает пищеварение и функционирование других факторов естественной защиты ЖКТ, повышает противoinфекционную и антитоксическую резистентность организма, проявляет синергизм со многими антибиотиками. Живые бифидобактерии, обладающие высокой антагонистической активностью в отношении широкого круга УПМ и энтеропатогенных микроорганизмов, вытесняют их из кишечного микробиоценоза и создают благоприятные условия для других представителей индигенной микрофлоры, улучшения обменных процессов. Взаимодополняющий эффект лизоцима и бифидобактерий обеспечивает более высокую эффективность Бифилиза по сравнению с входящими в его состав монопрепаратами.

Применение Бифилиза обеспечивает коррекцию клеточных и гуморальных факторов местного иммунитета, мобилизацию механизмов элиминации условнопатогенных и энтеропатогенных микроорганизмов и обеспечения колонизационной резистентности ЖКТ. Благодаря стимуляции репаративных процессов, Бифилиз обеспечивает восстановление морфологических структур и клеточного состава слизистой оболочки ЖКТ, в том числе клеток Панета, ответственных за выработку эндогенного лизоцима в кишечнике, приводит к быстрому и стойкому восстановлению индигенной бифидо- и лактофлоры, улучшению аэробного компонента

кишечного микробиоценоза [3, 9].

В экспериментальных модельных системах Бифилиз уменьшает выраженность токсического поражения слизистой оболочки ЖКТ, печени, почек, лимфатических узлов, улучшает морфофункциональное состояние органов и тканей при патологии, индуцированной высокими дозами антибиотиков (например тетрациклина и ампициллина) или этанола. При этом наблюдается коррекция уровня эндогенного лизоцима и кислородного метаболизма фагоцитирующих клеток (нейтрофилов, макрофагов), повышение неспецифической резистентности организма к токсическим и сенсибилизирующим агентам. Экспериментальными и клинико-лабораторными исследованиями показано, что Бифилиз способствует коррекции систем плазменного протеолиза: снижению чрезмерно высокой эластазоподобной активности (ЭПА) плазмы крови, коррекции активности ее основного ингибитора (α_1 -ПИ) и уровня активации калликреин-кининовой системы (ККС).

Применение сочетания Бифилиза с натрия нуклеинатом обеспечивает усиление защитных эффектов Бифилиза (Щербакова Э.Г. и др. Патент №2123345). Применение этого сочетания у больных с различной патологией обеспечивает значительное улучшение иммунологических показателей и микробиоценоза кишечника. При этом, в дополнение к эффектам Бифилиза, наблюдается более быстрое и стойкое восстановление содержания полноценной кишечной палочки, элиминация эшерихий со сниженными ферментативными и гемолизирующими свойствами [5, 9].

Указанные механизмы обеспечивают высокую лечебно-профилактическую эффективность Бифилиза в лечении и профилактике дисбактериоза и повышение резистентности организма при различных заболеваниях, в том числе у больных острыми лейкозами [3, 4, 8, 9].

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ БИФИЛИЗА ПРИ ПРОГРАММНОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ

Характеристика пациентов

Бифилиз применяли в комплексном лечении взрослых и детей, страдающих острыми лейкозами, в ведущих гематологических клиниках г.Москвы.

В гематологическом отделении ЦКБ МПС №2 им. Н.А.Семашко (клиническая база кафедры гематологии, интенсивной терапии и ревматологии РМАПО) Бифилиз и его сочетание с натрия нуклеинатом применяли у больных в возрасте 33-48 лет с диагнозом «Острый миелобластный лейкоз» (ОМЛ) и «Миелодиспластический синдром» (МДС) - варианты «МДС рефрактерная анемия» и «МДС рефрактерная анемия с избытком бластов в стадии трансформации (РАИБТ)».

Все больные с диагнозом ОМЛ проходили курс индукции ремиссии по программе «7+3», включающей в себя цитозар по 100 мг/м² 2 раза в сутки в течение 7 дней и рубомицин – 45 мг/м² в течение 3 дней. Большинство больных с диагнозом МДС получали монохимиотерапию преднизолоном в дозе 1 мг/кг в течение 10 дней с последующим снижением дозы до полной отмены препарата; у больной с диагнозом МДС по типу РАИБТ проводили ПХТ по протоколу типу «5+2», включающего в себя цитозар по 100 мг/м² в течение 5 дней и рубомицин – по 45 мг/м² в течение 2 дней.

У больных этой группы биокоррекцию начали проводить одновременно с началом ПХТ. Бифилиз назначали по 1 флакону (5 доз) 2 раза в сутки в течение 20 дн.; у 2 больных данная схема была дополнена применением натрия нуклеината по 250 мг 2 раза в сутки в течение 20 дней.

В НИИ детской онкогематологии ОНЦ им. Н.Н.Блохина Бифилиз применяли в сопроводительном лечении при программной ПХТ у детей в возрасте 5-13 лет, страдающих острыми лейкозами. Препарат назначали коротким 10-дневным курсом, по 5 доз 2 раза в день, в фазе ремиссии.

Под наблюдением находились дети с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) варианты L-2, L-2/L-4, (средний и стандартный риск) и острым миелобластным лейкозом варианты M0 (острый миелоидный лейкоз), M1

(ОМЛ без признаков созревания), М2 (ОМЛ с признаками созревания), М3 (промиелоцитарный), М4 (острый миеломоноцитарный лейкоз) и М5 (острый монобластный лейкоз), получавшие базисную терапию по протоколу ОПЛ-2003. В 54 % случаев больные получали антибактериальные (гентамицин, зинацеф, цефазолин и др.) и противогрибковые (нистатин, дифлюкан и др.) препараты.

У больных ОМЛ Бифилиз назначали обычно перед и/или во время ПХТ интенсификации-2, в периоде подготовки к трансплантации костного мозга.

У детей с ОЛЛ Бифилиз (в отдельных случаях в сочетании с лактосулом и натрия нуклеинатом) начинали применять после начала ремиссии одновременно с ПХТ по программе ALL IC-BFM 2002, протокол I, фаза II (циклофосфамид, цитозар, 6-меркаптопурин, метотрексат эндолюмбально) и протокол mM (6-меркаптопурин, метотрексат в инфузиях 2 г/м² и интратекально).

Показанием к применению Бифилиза служило наличие дисфункций кишечника (расстройства стула, метеоризм, отсутствие аппетита, боли по ходу кишечника) и бактериологически подтвержденный дисбактериоз II-III степени.

Состояние микрофлоры кишечника у подавляющего большинства обследованных до начала курса биокоррекции характеризовалось низкими показателями общего количества кишечной палочки и снижением исходного уровня лактобацилл, количество которых в 50% случаев составило всего 10⁴ КОЕ/г. Содержание бифидобактерий до начала ПХТ было снижено меньше и составляло в основном 10⁷⁻⁸ КОЕ/г.

Выявленное подавление индигенной микрофлоры, преимущественно обитающей в тонком кишечнике (лактобацилл, кишечной палочки с полноценными ферментными свойствами), могло быть обусловлено не только токсическим действием цитостатической и антибактериальной терапии, но и специфическим поражением кишечника – лейкозной инфильтрацией слизистой оболочки тонкой кишки, которая при остром лейкозе поражается чаще, чем толстая кишка.

Исходное состояние иммунобиологической реактивности у больных с различными формами острого лейкоза, обследованных, как правило, в стадии ремиссии, характеризовалось значительными нарушениями

гуморальных и клеточных факторов обеспечения гомеостаза.

У всех больных выявлен значительный дефицит эндогенного лизоцима – его содержание в сыворотке крови 92,3% больных составляло 0-2 мкг/мл, и лишь у 2 детей с ОМЛ М4 уровень лизоцима в сыворотке крови оставался в пределах нормы (3-6 мкг/мл). У всех обследованных детей с ОМЛ и ОЛЛ была выявлена анемия: содержание эритроцитов было на уровне 3,1-3,3 млн/мкл и гемоглобина – 8,7-9,8 г%.

Углубленные исследования позволили выявить значительные изменения активности протеолитических систем плазмы крови у больных с острыми лейкозами.

Протеолитические системы плазмы крови, среди которых центральное место принадлежит калликреин-кининовой системе (ККС), обеспечивают функции адаптации и защиты, однако при нарушении механизмов их регуляции могут принимать участие в патогенезе тяжелых патологических состояний. Степень активности ККС в значительной степени определяет активность и вовлеченность в патологический процесс других протеолитических систем – гемокоагулирующей, фибринолитической, ренин-ангио-тензивной, системы комплемента. Регуляторные механизмы активности этих систем и их нарушение при различной патологии в значительной степени зависит от протенназ клеток крови и тканей, поступающих в кровь при воспалении и других деструктивных процессах. Среди этих протенназ особое место занимает лейкоцитарная эластаза. Свободная эластаза является мощным агрессивным фактором, приводящим к инактивации и деградации белков плазмы крови, включая важнейшие факторы ККС – прекалликреин (ПК), фактор Хагемана (ф. XII) и их активные формы – калликреин (К) и фактор XIIa, дефицит которых приводит к тромбгеморрагическим осложнениям. Появление в крови свободной эластазы в высоких концентрациях при дефиците антипротейназной активности (в первую очередь α₁-ПИ) рассматривают как важный этиопатогенетический фактор острого и хронического воспаления и таких неотложных состояний, как сепсис, ДВС-синдром, дыхательный дистресс-синдром, множественная недостаточность органов [10].

У большинства обследованных нами больных с ОМЛ в стадии ремиссии выявлена активация ККС. При этом в 83,3% случаев отмечено снижение уровня ПК, которое у 62,5% больных сопровождалось повышением активности К. В 33% случаев наблюдалось одновременное снижение уровня ПК и К, что указывает на истощение этих компонентов. Активация ККС чаще наблюдалась у детей, а истощение системы с большей частотой выявлялось у взрослых.

У больных с ОМЛ в 62,5% случаев выявлено снижение активности

фактора XII, которое в 33% случаев сопровождалось возрастанием активности фактора XIII. Активация фактора XII чаще и в наибольшей степени выявлялась у детей с ОМЛ М4. При этом у детей с последующим летальным исходом выявлялась аномально высокая активность фактора XIII, на 2-3 порядка превышающая норму, в сочетании с активацией фактора XII. В 25% случаев нарушения активации XIII характеризовались 2-3-кратным возрастанием количества его предшественника (фактора XII), при этом практически не выявлялась активная форма фактора XIII. Обычно это сопровождалось наличием у больных воспалительных процессов. С такой же частотой наблюдалось истощение факторов XII и XIII, о чем свидетельствовало одновременное снижение их уровня. У таких больных наблюдали развитие геморрагического синдрома и септических состояний.

Истощение систем плазменного протеолиза, за редким исключением, сопровождалось повышением ЭПА плазмы крови. Высокий исходный уровень ЭПА отмечен при ОМЛ в стадии ремиссии у 67% взрослых и 78% детей, и в 80% случаев – у детей с ОЛЛ при их первичном поступлении в стационар. При этом активность α_1 -ПИ в 67% случаев также была выше физиологического уровня. Однако, в 33% случаев выявлен значительный абсолютный дефицит этого основного ингибитора гранулоцитарной эластазы, который относят к белкам острой фазы воспаления, а уровень его активности служит показателем защиты организма от гиперпротеолиза. У ребенка с очень высоким уровнем ЭПА (610 МЕ/мл) и дефицитом α_1 -ПИ (13,65 ИЕ/мл) в последующем развился септический процесс и геморрагические осложнения. У больных детей с благоприятным течением ОМЛ и ОЛЛ, как правило, отмечалось умеренное повышение ЭПА и активности ингибитора.

Высокий уровень ЭПА у больных острыми лейкозами указывает на интенсивный процесс дегрануляции полиморфноядерных лейкоцитов. На фоне выраженной гранулоцитопении даже близкие к норме величины ЭПА свидетельствуют об активном освобождении протеиназ из этих клеток. Соответствующие расчеты показали, что дегрануляционная активность лейкоцитов при лейкозах на порядок выше, чем при активации лейкоцитов у здоровых людей. Повышенную дегрануляцию можно объяснить нестабильностью клеточных мембран нейтрофилов [10].

Это может служить обоснованием целесообразности использования

для биокоррекции препаратов, содержащих лизоцим, который, как известно, обладает мембраностабилизирующим действием.

Введение Бифилиза в сопутствующую терапию больных острыми лейкозами в 50% случаев приводило к снижению высокого уровня ЭПА и в 92% случаев – к возрастанию исходно низкой активности α_1 -ПИ до уровня, умеренно превышающего физиологическую норму, что свидетельствует о выраженной тенденции к восстановлению баланса протеиназной и антипротеиназной активности плазмы крови. Применение Бифилиза и его сочетания с натрия нуклеинатом способствовало уменьшению числа случаев истощения компонентов ККС, что сопровождалось снижением аномально высокой активности фактора XIII и уменьшением числа случаев нарушений активации фактора XII, однако частота и степень истощения этих факторов практически не изменялись как у взрослых, так и у детей [10].

Уровень эндогенного лизоцима в сыворотке крови после окончания курса Бифилиза достоверно возрастал во всех группах обследованных.

После 10-дневного курса применения Бифилиза и его сочетания с натрия нуклеинатом, несмотря на продолжающуюся ПХТ и традиционное применение антибактериальных и противогрибковых средств, в бактериограмме фекалий у большинства больных не наблюдалось усугубления дефицита полноценной кишечной палочки, содержание которой стабилизировалось или имело тенденцию к повышению и лишь у 2 детей оставалось ниже 1 млн/г. После курса биотерапии Бифилизом обычно не обнаруживались гемолитические штаммы кишечной палочки или энтерококка, а также клебсиеллы. Однако в 5% случаев произошла смена УПМ, что свидетельствует о необходимости более длительного курса биокоррекции. Применение Бифилиза в большинстве случаев позволило также предотвратить падение содержания лакто- и бифидобактерий, характерное для больных, получавших антибиотики для профилактики осложнений ПХТ.

В период применения Бифилиза у больных, получавших ПХТ, в 87,5% случаев не развивался кишечный синдром; не возникало дисфункций кишечника, кишечных кровотечений, не развивались гнойные осложнения. У отдельных больных в ходе программной ПХТ возникали рецидивы лихорадочного синдрома, но они быстро купировались

антибиотиками.

Применение Бифилиза и его сочетания с нуклеинатом натрия позволило избежать основных осложнений цитостатической терапии – язвенно-некротической энтеропатии, кандидозного дисбиоза, появления очагов эндогенной инфекции. К концу курса биокоррекции во всех случаях полностью регрессировали все проявления дисфункции кишечника. У пациентов, которые получали Бифилиз перед началом очередного курса ПХТ, обычно снижалась потребность в назначении антибиотиков для селективной деконтаминации.

Эти результаты хорошо согласуются с полученными ранее нами совместно с ГНЦ РАМН данными о перспективности применения бифилиза у онкогематологических больных [4, 8]. При этом у ряда больных после курса биокоррекции отмечалось улучшение общего состояния и переносимости ПХТ.

Таким образом, применение Бифилиза и его сочетания с натрия нуклеинатом при программной ПХТ и антибактериальной терапии у больных острыми лейкозами оказывает корригирующее влияние на кишечную микрофлору, позволяя избежать резкого снижения содержания лактобацилл, бифидобактерий и кишечной палочки, способствуя элиминации условнопатогенной микрофлоры. Под влиянием этих биопрепаратов наблюдается улучшение иммунобиологической реактивности организма: повышение уровня эндогенного лизоцима, улучшение состояния ККС, снижение высокой ЭПА плазмы крови и выраженная тенденция к восстановлению баланса протениазной и антипротениазной активности.

Бифилиз и его сочетания с натрия нуклеинатом могут с успехом применяться у больных острыми лейкозами в сопроводительном лечении при проведении программной ПХТ и в послекурсовом периоде для коррекции дисбиотических расстройств, повышения эффективности профилактики и лечения эндогенной инфекции, геморрагических и деструктивных осложнений. У детей и взрослых, страдающих острым лейкозом, при гранулоцитопении и аплазии костного мозга можно рекомендовать длительные (3-4 недели и более) курсы биокоррекции Бифилизом, при необходимости дополняемые применением натрия нуклеината, а также

биопрепаратов или пищевых продуктов, содержащих лактобактерии. Целесообразно проведение биокоррекции при повторных курсах ПХТ и в периоде ремиссии.